

Abstract of EP 0399479 (A1)

0.05 to 0.8 parts by weight of a disinfectant for the mouth and/or throat are present in or on a matrix which contains 100 parts by weight of chewing gum base, and/or in a sugar coating enveloping the matrix. A pharmaceutical preparation of this type is used, inter alia, for preventing plaque formation. Particularly suitable as disinfectant is cetylpyridinium chloride. Additionally present in the matrix are, preferably 2 to 15 parts by weight of a lipid substance and/or 5 to 20 parts by weight of a disintegrant on which the disinfectant is preferably applied or distributed. To produce this chewing gum, milled chewing gum base is mixed with powder particles of at least one additive which are coated with fats and/or waxes, with cooling. 0.05 to 0.8 parts by weight of a disinfectant are added to the mixture and/or to a sugar coating covering it.; Subsequently tablets are compressed in cooled equipment.

Machine Translation:

Description of EP0399479	Print	Copy	Contact Us	Close
--------------------------	-------	------	------------	-------

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

Chewing gum for the mouth and throat disinfection, as well as method to its preparation
The invention relates to a chewing gum after the preamble of Claim 1. For the disinfection of the mouth and throat area with grippalen Infekten and different, by viruses, bacteria and/or. Kokken caused disease pictures are so far essentially with suitable active ingredients loaded Gurgel or spraying solutions, as well as Lutschtabletten proposed (German pharmacy newspaper 16.10.1986, page 2281ff). With the Gurgeln the active ingredients reach only the anterior oral cavity and only at short notice; swallowing the Gurgellösung because of the concentration one advises against; Almonds and throats become so hardly treated. Therefore spraying solutions are better, in addition, these have an only very short Einwirkungszeit. Lutschtabletten to make possible a prolongation of the induction period, but are these also here still usually on few minutes limited; a premature Zerbeißen and swallowing - to exclude in particular with childist never whole. High concentrations of Cetylpyridiniumchlorid (CPC) as also of other active ingredients can lead to mucous membrane lesions. This can occur, if the tablets - as with Lutschtabletten conventional - rest to direct against the mucosa. With the active ingredient loaded salivas hardly comes in considerable scope with the Plaque coating on the teeth into contact, which is a preferred fertile soil for bacteria.

All these formulations find also application with inflammations of the Tonsillien, which have on the one hand defense functions against infections, on the other hand in addition, the entrance gates for microorganisms and toxins into the bloodstream are. Like that 10⁷ is per ml< saliva> - 10< 9> , per gram plaque 10< 1>< 1> - 10< 1>< 2> Microorganisms present. Usually the change of the defense situation is by viral infections the prerequisite to the onset of an acute disease then often the secondary

bacterial infection follows. As antiseptics for the mouth and throat disinfection Desinfizientien come such as 8-Hydroxychinolin, 2,4-Dichlorbenzylalkohol, cresols, Povidon iodines, Hexetidin, Hexamidin, chlorhexidine and quaternary ammonium compounds, in the special Cetylpyridiniumchlorid, benzalkonium chloride, Dequaliniumchlorid into Frage. Ebenso become local antibiotics such as Bacitracin or Tyrothricin the throat disinfection used. Cetylpyridiniumchlorid restrains the growth of streptococci of pyrogenes, streptococcus in vitro with a concentration of 0,05% within 30 seconds short working period aureus and Candida albicans. alpha - hämolyisierende Streptokokken, as well as the streptococci specified above aureus and pyrogenes become around 80 - 90% also in vivo reduced. Cetylpyridiniumchlorid prevented also the formation of Zahnplaque. A study with artifizeller Zahnplaque from streptococci courage to the shown reduction of the Säurebildung by microorganisms with disinfection with 0,1%iger Cetylpyridiniumchlorid solution. In a preliminary memorandum a dosage of 0,025 - 0,1% for rinse solution and Lutschtabletten recommended becomes of the American health authority FDA for adult ones and children over 3 years. So far there are beside the disinfecting spray and Gurgellösungen numerous Cetylpyridiniumchlorid tablets in dosage from 0,5 to 2,5 mg per single dose. Thus Pharmacopoea a Monographie is to Cetylpyridiniumchlorid lozenges in US.

In order to avoid these disadvantages, one has therefore already proposed (FR-A-23 20083, 1977; US-A-1,396,641, 1921), to build the disinfectant into a chewing gum. This (already very old!) Proposal of provided itself however unexpected obstacles into the path, so that it could not be carried out until today:

During conventional chewing rubber production conventional in the food branch the active ingredient becomes perfect incorporated into the chewing rubber cousin in-kneaded and thus. Now it e.g. acts. with Cetylpyridiniumchlorid (CPC) around an extremely apolar, very good fat-soluble substance. Particularly the langkettige Cetyl group of the molecule is fat-similar and also good more emulsifiable. Now if CPC in chewing rubber mass with high fat components becomes in-kneaded, the release of the active ingredient is greatly reduced, for example on maximum 20% within a chewing time of 15 to 30 minutes. The French patent even indicates that the active ingredient becomes only released after 15 minutes. Thus however the desired disinfection of the mouth and throat area is not possible.

The invention has itself the object provided to create a mouth and a throat disinfecting chewing gum which does not exhibit the discussed disadvantages conventional preparing. This succeeds to surprising by the features described in the flagstone of the claim 1. Favourable developments of the invention, as well as a method to the preparation of the chewing rubber preparation according to invention are in the flagstones of the Unteransprüche described.

The preparation of chewing gum from granulates is of course in the WO-A-8603967 described; but there a portion of fats and/or wax of 20 - 40 parts becomes required. Major proportions at fats or wax affect however due to the mentioned high Lipophilie of the active ingredient the release negative. With the lipophilic active ingredients according to invention becomes already possible therefore with 2 - 15% fat portions a processing of the granulates mixture tablets, which lead also late when chewing to the formation of the chewing gum.

This reduction of the lipophilic portion leads surprisingly to an increase of the active substance release around at least 10% on up to approximately 45% CPC within 15 minutes; this is however still unsatisfactory for the acquisition of a disinfecting Wirkkon concentration during the first minutes of the chewing time. An increase of the CPC release would be desirable within 10 minutes on 60 - 70%.

The actual logical increase of the soluble components in the Tablettiermasse guided not to the desired increase of the diffusion of CPC from the chewing rubber matrix. Surprisingly at least one of the substances the active substance release specified in claim 3 can be improved by addition. Transversecrosslinked polyvinylpyrrolidone becomes usually used with the preparation of tablets as explosives the improvement of

the decay time. Surprisingly however a part does not only lead at transversecrosslinked polyvinylpyrrolidone in the chewing gum according to invention to the conventional improved explosive effect, but particularly to an improved diffusion of the active ingredient CPC by those and from the chewing rubber matrix. This in particular if - like late still explained - the active ingredient is drawn up ubiquitously on the substance. This improves the release and possible whole particularly continuous active substance delivery during chewing. This improvement of the diffusion from a chewing rubber matrix leads to the fact that in the first minute an initial dose at CPC of approximately 25 - 30%, after 3 minutes of approximately 40% and after 10 minutes becomes from altogether about 60% released, which is called that the portion of set free CPC in relation to the basic formulation around nearly 50% increased is again. After an initial dose of approximately 0.5 - 0.6 mg continuous CPC becomes from the chewing gum according to invention released during one period of 15 minutes; thus a disinfecting solution with corresponding active substance concentration develops.

In the DE-A1 29 22670 of course a chewing gum was proposed, with which active ingredients should become so introduced that them in porous particles, like e.g. Aluminum hydroxide, alumina, zellulosehaltigen stand components, calcium carbonate o.dgl. incorporated are. Like initially mentioned, the chewing gums could however become generally accepted, are not it from manufacture-technical difficulties, are it because the active substance delivery nevertheless in satisfactory manner ensured not become could. According to invention suggested the substances however improve the diffusion of the disinfectants from the chewing gum into the saliva.

With the chewing gum according to invention the active ingredient in the therapeutic system incorporated is present. By an uniform active substance release during approximately 10 minutes the therapeutic relevant become (and no superelevated!) Active substance concentrations with saliva formed, so that the risk of micro lesions is reduced.

In the special provided is to use the chewing gum according to invention as Prophylaktikum against caries and Gingivitis. Is from the Cetylpyridiniumchlorid known that Zahnplaque becomes reduced. Disinfecting effect concentrations direct are brought by chewing the wirkstoffhaltigen chewing rubber mass to the teeth and the gums, and it still comes simultaneous to a mechanical attack on the plaque. Only by it the desired therapeutic effect can become achieved. Therefore also the reduction of the Zahnplaque is here more favorable as with conventional Lutschtabletten.

However also Dequaliniumchlorid (however bitter taste exhibits a something) and Tyrotricin (in the processing requires special provisions) are, as well as benzalkonium chloride, the latter in particular in mixture with CPC to use in the chewing gum according to invention with advantage.

The preparation of the active substance matrix made e.g. by drawing one up preferably alcoholic solution of the active ingredient on 20 - 60% of the suggested substance. It becomes subsequent dried humidified with the alcoholic active substance solution in a mixer presented, homogeneous through-mixed and.

This drawing of the active ingredient up on the substance is convenient to obtain over the desired effect of the improved release and affects its uniform distribution favourably.

<tb>< TABLE> Columns=6

<tb>

<tb>: Example 1: Tablet cores

<tb>

<tb> Head Col 1:

<tb> Head Col 2: I

<tb> Head Col 3: II

<tb> Head Col 4: III

<tb> Head Col 5: IV

<tb> Head Col 6: V

<tb> rubber cousin< September> 100< September> 100< September> 100<
 September> 100<September> 100
 <tb> Fettsäuretriglycerid< September> 5< September> 2< September> 8
 <September> 5< September> 2
 <tb> lactose< September> 90< September> 56< September> 100< September> 80
 <September> 56
 <tb> sorbitol< September> 26< September> 63< September> 13.2< September>
 36.35 <September> 63
 <tb> transversecrosslinked PVP< September> 10< September> 10< September> 10
 <September> 15< September> 10
 <tb> starch< September> 5< September>< September> 5
 <tb> Cetylpyridiniumchlorid< September> 0.4< September> 0,4
 <tb> benzalkonium chloride< September>< September>< September> 0,1
 <tb> Dequaliniumchlorid< September>< September>< September>< September>
 0,05
 <tb> Tyrotricin< September>< September>< September>< September><
 September> 0,4
 <tb> talcum powder< September> 5< September> 10< September> 5< September>
 5 <September> 10
 <tb> magnesium stearate< September> 5< September> 5< September> 5<
 September> 5<September> 5
 <tb> flavor< September> 12< September> 12< September> 12< September> 12
 <September> 12
 <tb> sweetener< September> 1.6< September> 1,6
 <tb>
 <tb> Head Col 7:
 <tb> Head Col 8: VI
 <tb> Head Col 9: VIII
 <tb> Head Col 10: VIII
 <tb> rubber cousin< September> 100< September> 100< September> 100
 <tb> Fettsäuretriglycerid< September> 5< September> 5< September> 5
 <tb> lactose< September> 65.4< September> 56< September> 51
 <tb> sorbitol< September> 26< September> 50< September> 40
 <tb> talcum powder< September> 10< September> 8< September> 10
 <tb> magnesium stearate< September> -< September> 4< September> 5
 <tb> flavor< September> 12< September> 12< September> 12
 <tb> sweetener< September> 1.6< September> 3.0< September> 1,6
 <tb> active substance matrix< September> 40< September> 22.0< September> 35,5
 <tb>< /TABLE>
 <tb>< TABLE> Columns=5
 <tb>
 <tb>: Example 2: Active substance matrix:
 <tb>
 <tb> Head Col 1:
 <tb> Head Col 2: I
 <tb> Head Col 3: II
 <tb> Head Col 4: III
 <tb> Head Col 5: IV
 <tb> Tyrotricin< September> 1,0
 <tb> Cetylpyridiniumchlorid< September>< September> 1.0< September> 2,0
 <tb> benzalkonium chloride< September>< September> 1,0
 <tb> Dequaliniumchlorid< September>< September>< September> 0,5
 <tb> Avicel (microcrystalline cellulose)< September> 20
 <tb> sodium alginate< September> 19
 <tb> well-carboxymethylcellulose< September>< September>< September><

September> 35

<tb> transversecrosslinked PVP< September> < September> 20< September> 20
<tb>< /TABLE>

The preparation made similar methods described in PCT/EP85/00735.

100 parts commercial chewing rubber cousin, existing from latex and commercial aggregates, which become supplied in boards, are smashed on -10 DEG C cooled, with a cooled mill on a particle size of 0,4 - 0.8 mm of milled and in dense-sealed PL containers with 0 DEG C stored.

5 parts Fettsäuretriglycerid become at the water bath molten and on a preheated mixture from 90 parts lactose and 26 parts sorbitol brought. Beside the aggregates stated in the above examples lactose and sorbitol are also different aggregates such as sugar, glucose, fructose or Mannitol, maltodextrin and dextrans possible, although one will aim at natural preferred with a Cetylpyridiniumchlorid chewing gum sugarless. It becomes hot good through-mixed and cold-agitated subsequent with cool brine on 0 DEG C. In cooled state the measures become stored on a particle size of 0,2 - 0.5 mm milled and with 0 DEG C.

0.4 parts Cetylpyridiniumchlorid preferably e.g. become in 4 parts ethanol dissolved and into an homogeneous mixture from 10 parts of an explosive. transversecrosslinked PVP, and 5 parts starch homogeneous stirred. As explosives are possible beside the compounds specified in example 2 also pectins, formaldehyde Casein-products and hardened castor oil. Also training of the Cetylpyridiniumchlorids in a fat or an oil phase is more conceivable. Subsequent one to it becomes dried in the vacuum with 60 DEG C. The resultant powder mixture becomes by a screen of the mesh pressed 0.2 mm. The preparation of the other active substance matrix made the analogue compositions in accordance with example 2.

One brings the granulated rubber cousin and fat cousin into a vacuum mixer, to that with cool brine on 5 DEG C cooled becomes and adds solid flavours, sweeteners and for example 15 parts of the active substance matrix. One evacuated, in order to eliminate the influence of moist air and the risk from their condensation to, and mixes the mass bottom lifting and swivelling the vacuum mixing tank. Then one leaves air influxes, which maximum 10% relative humidity may contain and the finished mixture unloads over a rotary screen in reservoirs likewise with -5 DEG to 0 DEG C the stored becomes. A variant to the described above introduction of CPC results in the case of the subsequent Dragieren of the pressed cores. CPC becomes partial (the remainder portion of CPC becomes then in described above manner embedded into the matrix substance) or also complete into the dragee cover mass integrated. By repeated, layer-wise Aufgiessen or Aufsprühen of the CPC hältigen suspension solution in a first cold dragee boiler with subsequent gradual heating a dragee cover of desired thickness becomes obtained. The Dragierung can take place also sugarless, what natural for a product, which can become used against the formation of Zahnplaque, is of importance. Injecting the mass made preferably in cooled Tablettenmaschinen.

1. Chewing gum with a content at 0,05 to 0.8 parts by weight of a mouth and/or a Rachendesinfizium on 100 parts by weight chewing rubber cousin and/or into this coating Dragéeschicht, characterised in that the chewing rubber cousin in granular form and in mixture with 2 to 15, preferably 5 to 10 parts by weight at least a lipoiden substance is present, preferably from and triglycerides of fatty acids, high viscous oils, wax or paraffin oil.

2. Preparation according to claim 1, characterised in that as disinfectants at least one of the subsequent compounds is present: Cetylpyridiniumchlorid, benzalkonium chloride, Dequaliniumchlorid, Tyrotricin.

3. Preparation according to claim 1 or 2, characterised in that the mixture in addition 5 to 20, preferably 10 to 15 parts by weight at least one of the subsequent substances contains: transversecrosslinked polyvinylpyrrolidone, formaldehyde casein products, hardened Rhizinusöl.

4. Preparation after one of the preceding claims, characterised in that it in addition sugarless aggregates contains.

5. Process for the preparation of a preparation after one of the preceding claims, characterised in that of 100 parts by weight of one - preferably on a particle size from 0,2 to 1.0 mm - milled chewing rubber cousin with 100 to 150, preferably 115 to 130 parts by weight of powder particles coated with fats and/or wax at least an aggregate bottom cooling mixed become, whereby the mixture and/or a dragee layer also 0,05 to 0,8 parts by weight of a disinfectant added and in cooled apparatuses tablets pressed become.

6. Process according to claim 5, to the preparation of a preparation according to claim 3, characterised in that the active ingredient on the substance applied becomes, which becomes subsequent with the granulated chewing rubber cousin mixed and to tablets pressed.

7. Process according to claim 5 or 6, characterised in that the grouting in cooled apparatuses made.

8. Process according to one of claims 5 to 7, to the preparation of tablets with a dragee layer, characterised in that the tablets with the dragee layer - preferably multilayered - coated, slow on a temperature from 35 to 60 DEG C, e.g. during 10 to 20 min., heated and subsequent again cooled becomes.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 399 479 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90109730.3

(61) Int. Cl. 5: **A61K 9/68**

(22) Anmeldetag: 22.05.90

(30) Priorität: 26.05.89 CH 1989/89

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.11.90 Patentblatt 90/48

(86) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE ES FR IT LI

(71) Anmelder: Gergely, Gerhard, Dr.
Gartengasse 8
A-1050 Wien(AT)

(72) Erfinder: Gergely, Gerhard, Dr.
Gartengasse 8
A-1050 Wien(AT)
Erfinder: Tritthart, Wolfgang, Dr.
Allgäu 36
A-9400 Wolfsberg(AT)

(74) Vertreter: Büchel, Kurt F., Dr.
Bergstrasse 297
FL-9495 Triesen(LI)

(86) Kaugummi zur Mund- und Rachendeseinfektion, sowie Verfahren zu seiner Herstellung.

(87) 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Mund- und/oder Rachendeseinfektionsmittels liegen in oder an einer Matrix, die 100 Gewichtsteile Kaugummibase enthält, und/oder in einer die Matrix umhüllenden Drageeschicht vor. Eine solche pharmazeutische Zubereitung dient u.a. der Verhinderung der Plaque-Bildung. Als Desinfektionsmittel kommt insbesondere Cetylpyridiniumchlorid in Frage. In der Matrix liegen vorzugsweise ausserdem 2 bis 15 Gewichtsteile einer lipiden Substanz und/oder 5 bis 20 Gewichtsteile eines Sprengmittels vor, auf dem bevorzugt das Desinfektionsmittel aufgebracht bzw. verteilt ist. Zur Herstellung dieses Kaugummis wird gemahlene Kaugummibase mit Pulverteilen wenigstens eines Zuschlagstoffes, die mit Fetten und/oder Wachsen überzogen sind, unter Kühlung gemischt. Der Mischung und/oder einer sie überziehenden Drageeschicht werden 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt. Anschliessend wird in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst.

EP 0 399 479 A1

Kaugummi zur Mund- und Rachendesinfektion, sowie Verfahren zu seiner Herstellung

- Die Erfindung betrifft einen Kaugummi nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Für die Desinfektion des Mund- und Rachenraumes bei grippalen Infekten und anderen, durch Viren, Bakterien bzw. Kokken verursachten Krankheitsbildern sind bisher im wesentlichen mit geeigneten Wirkstoffen beladene Gurgel- oder Sprühlösungen, sowie Lutschtabletten vorgeschlagen worden (deutsche Apothekenzeitung 16.10.1986, Seite 2281ff). Beim Gurgeln erreichen die Wirkstoffe nur die vordere Mundhöhle und das nur kurzfristig; vom Verschlucken der Gurgellösung wird wegen der Konzentration abgesehen; Mandeln und Rachen werden so kaum behandelt. Besser sind daher Sprühlösungen, aber auch diese haben eine nur sehr kurze Einwirkungszeit. Lutschtabletten ermöglichen zwar eine Verlängerung der Einwirkungszeit, doch ist diese auch hier immer noch meist auf wenige Minuten beschränkt; ein vorzeitiges Zerbeißen und Verschlucken - insbesondere bei Kindern - ist nie ganz auszuschließen. Hohe Konzentrationen von Cetylpyridiniumchlorid (CPC) wie auch von anderen Wirkstoffen können zu Schleimhautläsionen führen. Dies kann auftreten, wenn die Tabletten - wie bei Lutschtabletten üblich - direkt an den Schleimhäuten anliegen. Der mit dem Wirkstoff beladene Speichel kommt kaum in nennenswertem Umfang mit dem Plaque-Belag auf den Zähnen in Kontakt, der ein bevorzugter Nährboden für Bakterien ist.
- Alle diese Formulierungen finden auch Anwendung bei Entzündungen der Tonsillen, die einerseits Abwehrfunktionen gegen Infektionen haben, andererseits aber auch die Eintrittsporten für Mikroorganismen und Toxine in die Blutbahn sind. So sind pro ml Speichel 10^7 - 10^9 , pro Gramm Plaque 10^{11} - 10^{12} Mikroorganismen vorhanden. Meist ist die Veränderung der Abwehrlage durch virale Infektionen die Voraussetzung zum Ausbruch einer akuten Erkrankung der dann oft eine sekundäre bakterielle Infektion folgt. Als Antisepika für die Mund- und Rachendesinfektion kommen Desinfizienten wie 8-Hydroxychinolin, 2,4-Dichlorbenzylalkohol, Kresole, Povidon-Jod, Hexetidin, Hexamidin, Chlorhexidin und quartäre Ammoniumverbindungen, im besonderen Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid in Frage. Ebenso werden Lokalanästhetika wie Bacitracin oder Tyrothricin zur Rachendesinfektion verwendet. Cetylpyridiniumchlorid hemmt in vitro bei einer Konzentration von 0,05 % innerhalb 30 Sekunden Einwirkdauer das Wachstum von *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus aureus* und *Candida albicans*. α -Hämolysierende Streptokokken, sowie die oben genannten *Streptococcus aureus* und *pyogenes* werden um 80 - 90 % auch in vivo reduziert. Cetylpyridiniumchlorid verhindert auch die Ausbildung von Zahnplaque. Eine Untersuchung mit artifizieller Zahnplaque aus *Streptococcus mutans* zeigte die Reduktion der Säurebildung durch Mikroorganismen bei Desinfektion mit 0,1%iger Cetylpyridiniumchlorid-Lösung. In einem vorläufigen Memorandum wird von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für Erwachsene und Kinder über 3 Jahren eine Dosierung von 0,025 - 0,1 % für Spüllösung und Lutschtabletten empfohlen. Bisher gibt es neben den desinfizierenden Spray und Gurgellösungen zahlreiche Cetylpyridiniumchlorid-Tabletten in Dosierung von 0,5 bis 2,5 mg pro Einzeldosis. So befindet sich in der US Pharmakopoea eine Monographie zu Cetylpyridiniumchlorid-Tabletten.
- Um diese Nachteile zu vermeiden, hat man daher schon vorgeschlagen (FR-A-23 20083, 1977; US-A-1,396,841, 1921), das Desinfektionsmittel in einen Kaugummi einzubauen. Diesem (schon sehr alten) Vorschlag stellten sich aber unerwartete Hindernisse in den Weg, so dass er sich bis heute nicht verwirklichen liess:
- Bei konventioneller, in der Lebensmittelbranche üblicher Kaugummiherstellung wird der Wirkstoff in die Kaugummimasse eingeknetet und damit vollkommen inkorporiert. Nun handelt es sich z.B. bei Cetylpyridiniumchlorid (CPC) um eine äusserst polare, sehr gut fettlösliche Substanz. Besonders die langkettige Cetylgruppe des Moleküls ist fettähnlich und auch gut emulgierbar. Wird nun CPC in Kaugummimasse mit hohem Fettbestandteilen eingeknetet, ist die Freisetzung des wirksamen Bestandteiles stark reduziert, beispielsweise auf maximal 20 % innerhalb einer Kauzeit von 15 bis 30 Minuten. Das französische Patent gibt sogar an, dass der Wirkstoff erst nach 15 Minuten freigesetzt wird. Damit ist aber die erwünschte Desinfektion des Mund- und Rachenraumes nicht möglich.
- Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, einen Mund und Rachen desinfizierenden Kaugummi zu schaffen, der die besprochenen Nachteile herkömmlicher Zubereitungen nicht aufweist. Dies gelingt überraschend durch die im Kennzeichen des Anspruchs 1 beschriebenen Merkmale. Vorteilhaft Weiterbildungen der Erfindung, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Kaugummi-Zubereitung sind in den Kennzeichen der Unteransprüche beschrieben.
- Die Herstellung von Kaugummi aus Granulat ist zwar schon in der WO-A-9803967 beschrieben worden; doch wird dort ein Anteil an Fetten und/oder Wachsen von 20 - 40 Teilen gefordert. Grosse Anteile an Fetten oder Wachsen wirken sich aber aufgrund der erwähnten hohen Lipophilie des Wirkstoffes auf die Freisetzung negativ aus. Bei den erfindungsgemässen lipophilen Wirkstoffen wird daher schon mit 2 - 15 %

Fettanteile eine Verarbeitung der Granulatmischung zu Tabletten möglich, die auch später beim Kauen zur Ausbildung des Kaugummis führen.

Diese Reduktion des lipophilen Anteils führt überraschenderweise zu einer Steigerung der Wirkstofffreisetzung um mindestens 10 % auf bis zu etwa 45 % CPC innerhalb von 15 Minuten; dies ist aber zur Erlangung einer desinfizierenden Wirkkonzentration während der ersten Minuten der Kauzeit noch immer unbefriedigend. Wünschenswert wäre ein Anstieg der CPC-Freisetzung innerhalb von 10 Minuten auf 60 - 70 %.

Die an sich logische Erhöhung der löslichen Komponenten in der Tablettiermasse führte nicht zur gewünschten Erhöhung der Diffusion von CPC aus der Kaugummimatrix. Überraschenderweise kann durch Zusatz wenigstens einer der in Anspruch 3 genannten Substanzen die Wirkstofffreisetzung verbessert werden. Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon wird üblicherweise bei der Herstellung von Tabletten als Sprengmittel zur Verbesserung der Zerfallszeit eingesetzt. Überraschenderweise führt jedoch ein Teil an quervernetztem Polyvinylpyrrolidon im erfindungsgemässen Kaugummi nicht nur zur üblichen verbesserten Sprengwirkung, sondern vor allem zu einer verbesserten Diffusion des Wirkstoffes CPC durch die und aus der Kaugummimatrix. Dies insbesondere dann, wenn - wie später noch erläutert - der Wirkstoff ubiquitär auf der Substanz aufgezogen wird. Dies verbessert die Freisetzung und ermöglicht eine ganz besonders kontinuierliche Wirkstoffabgabe während des Kauens. Diese Verbesserung der Diffusion aus einer Kaugummimatrix führt dazu, dass in der ersten Minute eine Initialdosis an CPC von etwa 25 - 30%, nach 3 Minuten von etwa 40 % und nach 10 Minuten von insgesamt etwa 60% freigesetzt wird, d.h., dass der Anteil an freigesetztem CPC gegenüber der Grundformulierung nochmals um fast 50 % erhöht ist. Nach einer Initialdosis von etwa 0,5 - 0,8 mg wird während eines Zeitraumes von 15 Minuten kontinuierlich CPC aus dem erfindungsgemässen Kaugummi freigesetzt; so entsteht eine desinfizierende Lösung mit entsprechender Wirkstoffkonzentration.

In der DE-A1 29 22670 war zwar schon ein Kaugummi vorgeschlagen worden, bei dem Wirkstoffe so eingebracht werden sollten, dass sie in porösen Teilchen, wie z.B. Aluminiumhydroxyd, Aluminiumoxyd, zellulosehaltigen Gerüstbestandteilen, Calciumkarbonat o.dgl. eingelagert sind. Wie eingangs erwähnt, konnten sich die Kaugummis jedoch nicht durchsetzen, sei es aus herstellungstechnischen Schwierigkeiten, sei es weil die Wirkstoffabgabe doch nicht in befriedigender Weise sichergestellt werden konnte. Die erfindungsgemäss vorgeschlagenen Substanzen hingegen verbessern die Diffusion der Desinfektionsmittel aus dem Kaugummi in den Speichel.

Beim erfindungsgemässen Kaugummi liegt der Wirkstoff in dem therapeutischen System inkorporiert vor. Durch eine gleichmässige Wirkstofffreisetzung während etwa 10 Minuten werden die therapeutisch relevanten (und keine überhöhten!) Wirkstoffkonzentrationen mit Speichel gebildet, so dass das Risiko von Mikroinvasionen reduziert ist.

Im besonderen ist vorgesehen, den erfindungsgemässen Kaugummi als Prophylaktikum gegen Karies und Gingivitis einzusetzen. Vom Cetylpyridiniumchlorid ist bekannt, dass Zahnplaque reduziert wird. Durch das Kauen der wirkstoffhaltigen Kaugummimasse werden desinfizierende Wirkkonzentrationen direkt an die Zähne und das Zahnfleisch herangebracht, und es kommt gleichzeitig noch zu einem mechanischen Angriff auf die Plaque. Nur dadurch kann der gewünschte therapeutische Effekt erzielt werden. Daher ist auch die Reduktion der Zahnplaque hier günstiger als bei herkömmlichen Lutschtabletten.

Jedoch sind auch Dequaliniumchlorid (das allerdings einen etwas bitteren Geschmack aufweist) und Tyrotrichin (das in der Verarbeitung besonderer Vorkehrungen bedarf), sowie Benzalkoniumchlorid, letzteres insbesondere in Mischung mit CPC, im erfindungsgemässen Kaugummi mit Vorteil anzuwenden.

Die Herstellung der Wirkstoffmatrix erfolgt z.B. durch Aufziehen einer vorzugsweise alkoholischen Lösung des Wirkstoffes auf 20 - 60 % der vorgeschlagenen Substanz. Sie wird in einem Zwangsmischer vorgelegt, mit der alkoholischen Wirkstofflösung befeuchtet, homogen durchgemischt und anschliessend getrocknet.

Dieses Aufziehen des Wirkstoffes auf die Substanz ist zweckmässig, um den gewünschten Effekt der verbesserten Freisetzung zu erzielen und wirkt sich vorteilhaft auf seine gleichmässige Verteilung aus.

Beispiel 1: Tablettankerne					
	I	II	III	IV	V
Gummibase	100	100	100	100	100
Fettsäuretriglycerid	5	2	8	5	2
Lactose	90	56	100	80	56
Sorbit	26	63	13,2	36,35	63
Quervernetztes PVP	10	10	10	15	10
Stärke	5		5		
Cetylpyridiniumchlorid	0,4	0,4			
Benzalkoniumchlorid			0,1		
Dequaliniumchlorid				0,05	
Tyrotrocin					0,4
Talkum	5	10	5	5	10
Magnesiumstearat	5	5	5	5	5
Aroma	12	12	12	12	12
Süßstoff	1,6	1,6			
	VI	VII	VIII		
Gummibase	100	100	100		
Fettsäuretriglycerid	5	5	5		
Lactose	65,4	56	51		
Sorbit	26	50	40		
Talkum	10	8	10		
Magnesiumstearat	-	4	5		
Aroma	12	12	12		
Süßstoff	1,6	3,0	1,6		
Wirkstoffmatrix	40	22,0	35,5		

Beispiel 2: Wirkstoffmatrix:				
	I	II	III	IV
Tyrotrocin	1,0			
Cetylpyridiniumchlorid		1,0	2,0	
Benzalkoniumchlorid		1,0		
Dequaliniumchlorid				0,5
Avicel (mikrokristalline Zellulose)	20			
Natriumalginat	19			
Na-carboxymethylcellulose				35
Quervernetztes PVP		20	20	

Die Herstellung erfolgt ähnlich dem in PCT/EP85/00735 beschriebenen Verfahren.

100 Teile handelsübliche Kaugummibase, bestehend aus Latex und handelsüblichen Zuschlagstoffen, die in Tafeln geliefert werden, werden auf -10°C gekühlt, zerschlagen, mit einer gekühlten Mühle auf eine Korngrösse von 0,4 - 0,8 mm gemahlen und in dichtverschlossenen Polyäthylenbehältern bei 0°C aufbewahrt.

5 Teile Fettsäuretriglycerid werden am Wasserbad geschmolzen und auf eine vorgewärmte Mischung aus 90 Teilen Lactose und 26 Teilen Sorbit gebracht. Neben den in den obigen Beispielen angeführten Zuschlagstoffen Lactose und Sorbit sind auch andere Zuschlagstoffe wie Zucker, Glukose, Fruktose oder Mannitol, Maltodextrin und Dextrine möglich, obwohl man natürlich bevorzugt bei einem Cetylpyridiniumchlorid-Kaugummi Zuckerfreiheit anstreben wird. Es wird heiss gut durchgemischt und mit Kühlsole anschliessend auf 0°C kaltgerührt. In gekühltem Zustand wird die Masse auf eine Korngrösse von 0,2 - 0,5 mm gemahlen und bei 0°C aufbewahrt.

0,4 Teile Cetylpyridiniumchlorid werden in 4 Teilen Äthanol gelöst und in eine homogene Mischung aus 10 Teilen eines Sprengmittels, vorzugsweise z.B. quervernetztes PVP, und 5 Teilen Stärke homogen eingebracht. Als Sprengmittel sind neben den in Beispiel 2 genannten Verbindungen auch Pektine, Formaldehyd-Casein-Produkte und gehärtetes Rizinusöl möglich. Auch das Einarbeiten des Cetylpyridiniumchlorids in eine Fett- oder Ölphase ist denkbar. Anschliessend daran wird im Vakuum bei 60° C getrocknet. Die entstehende Pulvermischung wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,2 mm gedrückt. Die Herstellung der weiteren Wirkstoffmatrix erfolgt analog den Zusammensetzungen gemäss Beispiel 2.

Man bringt die granulierten Gummibase und Fettsäure in einen Vakuummischer ein, der mit Kühlsole auf 5° C gekühlt wird und fügt Festaromen, Süßstoffe und beispielsweise 15 Teile der Wirkstoffmatrix zu. Man evakuiert, um den Einfluss feuchter Luft und die Gefahr von deren Kondensation zu beseitigen, und mischt die Masse unter Heben und Schwenken des Vakuummischkessels durch. Sodann lässt man Luft einströmen, die maximal 10 % relative Feuchtigkeit enthalten darf und entläßt die fertige Mischung über ein rotierendes Sieb in Vorratsbehälter die ebenfalls bei -5° bis 0° C gelagert werden.

Eine Variante zu dem oben beschriebenen Einbringen von CPC ergibt sich beim anschliessenden Dragieren der verpressten Kerne. Dabei wird CPC teilweise (der Restanteil an CPC wird dann in oben beschriebener Weise in die Matrix-Substanz eingebettet) oder auch vollständig in die Drageedeckenmasse integriert. Durch wiederholtes, schichtweises Auflösen oder Aufsprühen der CPC-haltigen Suspensionslösung in einem zuerst kalten Drageekessel bei anschliessender schrittweiser Erwärmung wird eine Drageedekke von gewünschter Dicke erhalten. Die Dragierung kann auch zuckerfrei erfolgen, was natürlich für ein Produkt, das gegen die Bildung von Zahnplaque eingesetzt werden kann, von Bedeutung ist.

Das Verpressen der Masse erfolgt vorzugsweise in gekühlten Tablettenmaschinen.

Ansprüche

1. Kaugummi mit einem Gehalt an 0,05 bis 0,8 Gewichtsteilen eines Mund- und/oder Rachendesinfizies auf 100 Gewichtsteile Kaugummibase und/oder in einer diese umhüllenden Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Kaugummibase in Granulatform und in Mischung mit 2 bis 15, vorzugsweise 5 bis 10 Gewichtsteilen wenigstens einer lipiden Substanz vorliegt, vorzugsweise von Di- und Triglyceriden von Fettsäuren, höher viskosen Ölen, Wachsen oder Paraffinöl.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Desinfektionsmittel wenigstens eine der folgenden Verbindungen vorliegt: Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Tyrotricin.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung ausserdem 5 bis 20, vorzugsweise 10 bis 15 Gewichtsteile mindestens einer der folgenden Substanzen enthält: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Formaldehyd-Caseinprodukte, gehärtetes Rizinusöl.
4. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem zuckerfreie Zuschlagstoffe enthält.
5. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass 100 Gewichtsteile einer - vorzugsweise auf eine Korngrösse von 0,2 bis 1,0 mm - gemahlenen Kaugummibase mit 100 bis 150, vorzugsweise 115 bis 130 Gewichtsteilen von mit Fetten und/oder Wachsen überzogenen Pulverteilchen wenigstens eines Zuschlagstoffes unter Kühlung gemischt werden, wobei der Mischung und/oder einer Drageeschicht aus 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt und in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5, zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff auf der Substanz aufgebracht wird, die anschliessend mit der granulierten Kaugummibase vermischt und zu Tabletten verpresst wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verpressung in gekühlten Vorrichtungen erfolgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, zur Herstellung von Tabletten mit einer Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten mit der Drageeschicht - vorzugsweise mehrschichtig - überzogen, dabei langsam auf eine Temperatur von 35 bis 60° C, z.B. während 10 bis 20 Min., erwärmt und anschliessend wieder abgekühlt werden.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 9730

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kenzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (lat. Cl.5)
Y	AT-B- 350 728 (GERGELY) * Insgesamt *	1,2,4	A 61 K 9/68
Y,D	FR-A-2 320 083 (SIGMA-TAN INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE) * Insgesamt *	1,2,4	
D,A	DE-A-2 922 670 (BATTELLE-INSTITUT) * Insgesamt *	6	
D,A	WO-A-8 603 967 (GERGELY) * Insgesamt *	5,7,8	
D,A	US-A-1 396 641 (KING et al.)		
A	GB-A-2 181 646 (MORRIS) * Insgesamt *	1,5	

			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (lat. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 27-08-1990	Prüfer BENZ K. F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur</p>			
<p>Y : die Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p>			
A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überreife/reifere Dokument			